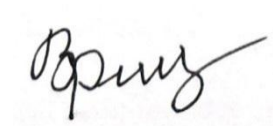


На правах рукописи



ФИЛИМОНОВ Валерий Олегович

**СИНТЕЗ, ТЕРМОЛИТИЧЕСКИЕ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
5-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-4-ЦИННАМОИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2014

Работа выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор, Масливец Андрей Николаевич
Официальные оппоненты:	Гейн Владимир Леонидович , доктор химических наук, профессор, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ, заведующий кафедрой физической и коллоидной химии; Миронов Максим Анатольевич , доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», профессор кафедры технологии органического синтеза
Ведущая организация:	ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Защита состоится «25» декабря 2014 г. в 15⁰⁰ ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, пр. Мира, 19, ауд. И-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <http://dissovet.science.urfu.ru/news2/>

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Азагетероциклические системы широко распространены в природе, являются структурными частями как растительного, так и животного мира. Соединения на основе пятичленных циклов с одним атомом азота имеют существенный фармакологический и синтетический потенциал.

Пиррол является π -избыточным ароматическим гетероциклом, химические преобразования которого ограничены характерными реакциями электрофильного замещения, циклоприсоединения. Существенное расширение количества доступных соединений, содержащих пятичленный цикл с одним атомом азота может быть достигнуто путем введения карбонильных групп как в сам пиррольный цикл, так и в заместители. Моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы, в связи с неароматичностью и как следствием напряженностью пятичленного цикла, реагируют с моноклеофильными и бинуклеофильными реагентами с образование различных гетероциклических и спиро-*бис*-гетероциклических систем недоступных или труднодоступных другими методами.

При термоллизе 1*H*-пиррол-2,3-дионов происходит генерирование имидоилкетенов – высокореакционноспособных интермедиатов, которые привлекают внимание исследователей различных стран в настоящее время.

4-Ацилзамещенные 1*H*-пиррол-2,3-дионы также проявляют активность в реакциях Дильса-Альдера.

Представлялось перспективным синтезировать новый класс дополнительно функционализированных карбонильных производных гетероциклов – 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, исследовать их термолитические превращения, реакции циклоприсоединения, взаимодействия с бинуклеофильными реагентами, направления первоначального присоединения и последующих гетероциклизаций. При введении в молекулу 1*H*-пиррол-2,3-дионов циннамоильного заместителя можно ожидать протекания реакции с участием кратной связи этого заместителя.

Цель работы. Разработка метода синтеза замещенных 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, исследование их термолитических превращений, реакций циклоприсоединения, путей рециклизаций и гетероциклизаций под действием бинуклеофильных реагентов.

Задачи исследования. 1. Разработка метода синтеза 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.

2. Исследование термолитических превращений 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.

3. Изучение взаимодействий 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с алкенами, 1,2-NH,NH-, 1,3-NH,NH-бинуклеофильными реагентами, енаминами и енолами.

Научная новизна. Впервые разработан и осуществлен синтез замещенных 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.

Впервые изучен термолиз 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, приводящий к генерированию циннамоил(*N*-арилимидоил)кетенов, стабилизирующихся путем ацилирования кетеновым фрагментом группы СН *орто*-положения бензольного цикла при атоме азота, 1,5-прототропного сдвига и присоединения гидроксильной группы к двойной связи циннамоильного фрагмента.

Показано, что реакции циклоприсоединения 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов со стирилом приводят к региоселективному построению полифункциональной системы пирано[4,3-*b*]пиррола.

Впервые установлены пути нуклеофильных гетероциклизаций 1*H*-пиррол-2,3-дионов, содержащих циннамоильную группу в положении 4, протекающие как с участием этой группы, так и под её влиянием.

Показано, что при рециклизации 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием монозамещенных гидразинон образуются ранее недоступные функционализированные производные пиразола.

Найдено, что рециклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-амино-4,6-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]-пиридина приводит к образованию пиридо[2',3':3,4]пирразоло[1,5-*a*]пиримидина.

Впервые показано, что спиро-гетероциклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 1,3-дифенилгуанидина, ациклических енаминоэфиров и енаминокетенов, *N*-замещенных 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онов, 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов приводит к образованию гетероциклических систем триазаспиро[4.4]нона, диазаспиро[4.4]-нонана, спиро[индол-3,2'-пиррола], спиро[индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пиррола].

Показано, что рециклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 5-аминопирразолов и 5-аминоизоксазола приводит к образованию пиразоло[3,4-*b*]пиридина и изоксазола[5,4-*b*]пиридина.

Обнаружена новая спиро-гетероциклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов, 1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона, 1-бензил- и 1-фенил-3-метил-5-пиразолонов, 3-метилизоксазол-5(4*H*)-она, приводящая к построению производных спиро[инден-2,7'-индола], спиро[индол-7,4'-пиразола], спиро[индол-7,4'-изоксазола].

Впервые показано, что спиро-гетероциклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она приводит к построению полифункциональной гетероциклической системы спиро[фуоро[3,2-*c*]хромен-3,2'-пиррола].

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных замещенных 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, оксопроизводных 2*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин-5-карбоксилатов, 4-стирил-пирано[4,3-*b*]пиррол-7*a*(1*H*)-карбоксилатов, функционально замещенных 1-бензил и 1-фенил-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов, 1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов, 3-циннамоилпиридо[2',3':3,4]пирразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксилатов, 4-циннамоил-1,7-диазаспиро[4.4]нона-3,8-диенов, спиро[индол-

3,2'-пирролов], 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилатов, изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилатов, 1*H*-спиро[индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1*H*)-трионов, спиро[инден-2,7'-индол]-7*a*'(1*H*)-карбоксилатов, спиро[индол-7,4'-пиразол]-7*a*(1*H*)-карбоксилатов, спиро[индол-7,4'-изоксазол]-7*a*(1*H*)-карбоксилатов, спиро[фуро[3,2-*c*]хромен-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1*H*)-трионов.

Предлагаемые методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии. Среди продуктов синтеза обнаружены соединения, проявляющие анальгетическую активность, превосходящую активность анальгина.

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных приборов для определения структуры органических соединений, контроля их чистоты.

Личный вклад автора. В диссертационной работе обсуждены и обобщены результаты, полученные лично автором или в соавторстве. Автор принимал непосредственное участие в планировании эксперимента, проведении анализа полученных результатов, написании научных статей и патентов.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 1 статья в журнале «Molecules», 4 статьи в «Журнале Органической Химии», 10 тезисов докладов конференций, получены 2 Патента РФ.

Апробация. Результаты работы доложены на XXI, XXII и XXIV Российской молодежной конференции (Екатеринбург, 2011, 2012, 2014), II и III международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Ставрополь, 2011, Пятигорск, 2013), конференции молодых ученых «Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии» (Пермь, 2011), школе-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2012), VIII Всероссийской конференции «Современное состояние и приоритеты развития фундаментальных наук в регионах» (Краснодар, 2011), III Всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 158 страницы машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, приложения и заключения, содержит 33 рисунка, 1 таблицу. Список литературы включает 110 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность канд. хим. наук Силайчеву П.С. (ПГНИУ, г. Пермь) за консультационную помощь, канд. хим. наук Слепухину П.А. (ИОС УрО РАН, г. Екатеринбург) и канд. хим. наук Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, канд. хим. наук Кодессу М.И. за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР (ИОС УрО РАН, ЦКП «Урал-ЯМР», г. Екатеринбург).

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России, Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ) и РФФИ (гранты 12-03-00696, 13-03-96009, 14-03-96014, 14-03-92693).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

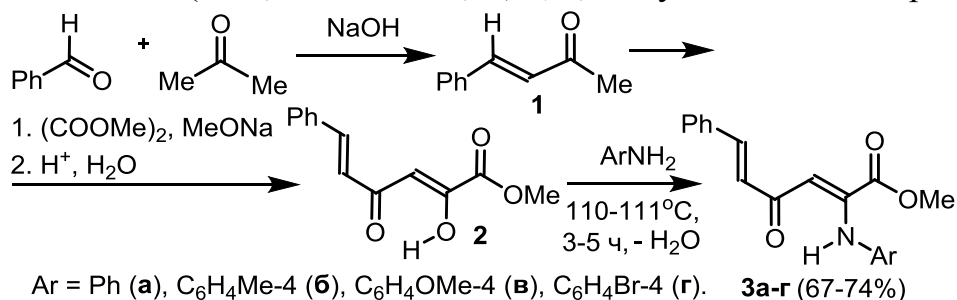
В **первой** главе приводятся литературные данные по превращениям моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием бинуклеофильных реагентов, на основании которых сделан выбор объектов исследований.

Во **второй** главе описаны результаты проведенных исследований.

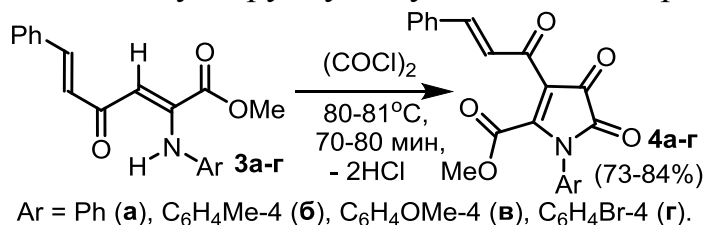
Синтез 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

Наиболее удобным методом синтеза моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов является взаимодействие первичных енаминов с оксалилхлоридом.

Взаимодействием бензальдегида с ацетоном в присутствии гидроксида натрия получен (*E*)-4-фенилбут-3-ен-2-он (**1**), конденсацией которого с диметилксалатом в присутствии метилата натрия (конденсация Кляйзена) получен метиловый эфир (2*Z*,5*E*)-2-гидрокси-4-оксо-6-фенил-2,5-гексадиеновой кислоты (**2**). Взаимодействием эфира (**2**) с ариламинами, проводимом путем кипячения раствора реагентов в толуоле (в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты) в течение 3-5 ч (до прекращения выделения воды), получены метиловые эфиры (2*Z*,5*E*)-2-ариламино-4-оксо-6-фенил-2,5-гексадиеновых кислот (**3а-г**). Енамины (**3а, в, г**) получены нами впервые.



Взаимодействием енаминов (**3а-г**) с оксалилхлоридом в соотношении 1:1, при кипячении реагентов в абс. бензоле в течение 70-80 мин (до прекращения выделения HCl), получены 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионы (**4а-г**). Пирролдионы (**4а-г**), содержащие дополнительную функциональную циннамоильную группу получены нами впервые.

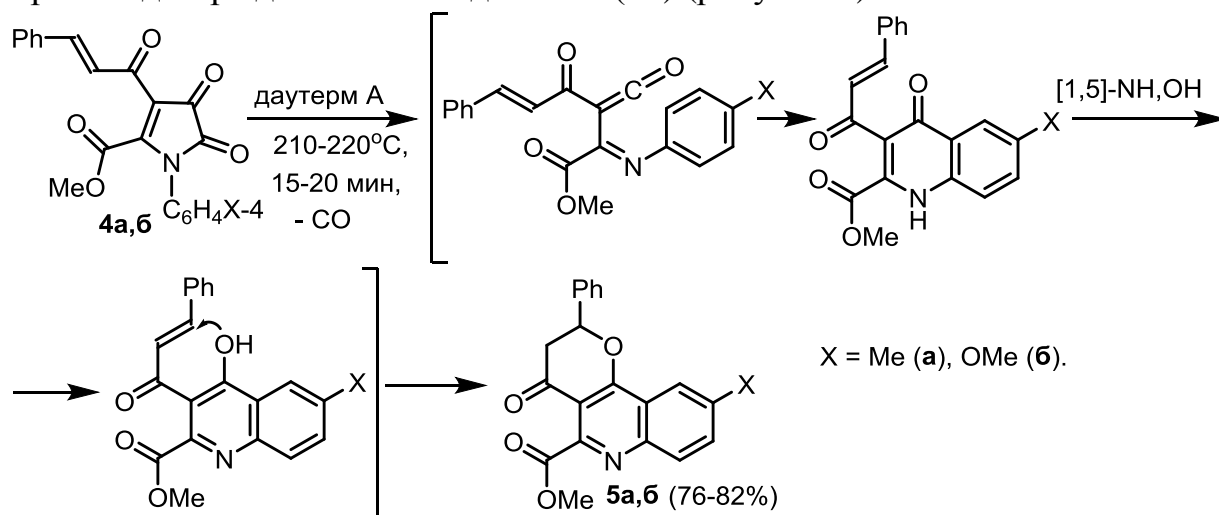


Термолиз 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

При нагревании замещенных 1-арил-1*H*-пиррол-2,3-дионов до температуры выше 160°C происходит их термолитическое декарбонилирование и генерирование N-арилимидоилкетенов, стабилизирующихся путем ацилирования кетеновым фрагментом *орто*-положения арильного заместителя с образованием

замещенных 4-хинолонов.

С целью исследования влияния введения циннамоильного фрагмента в положении 4 1*H*-пиррол-2,3-дионов на направление стабилизации генерируемых при их термическом декарбонилировании циннамоил(*N*-арилимидоил)кетенов изучен термолит 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (**4a,b**). Выдерживание пирролдионов (**4a,b**) в среде инертного апротонного растворителя (даутерма А) при 210-220°C приводит к образованию метил 9-алкил-4-оксо-2-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин-5-карбоксилатов (**5a,b**), структура которых подтверждена РСА соединения (**5a**) (рисунок 1).



Образование соединений (**5a,b**) происходит вследствие хелетропного элиминирования молекулы CO и генерирования имидоилкетенов, стабилизирующихся путем ацилирования кетеновым фрагментом *орто*-СН группы арильного заместителя при атоме азота с последующим 1,5-прототропным сдвигом и присоединением группы OH к С=С связи циннамоильного фрагмента.

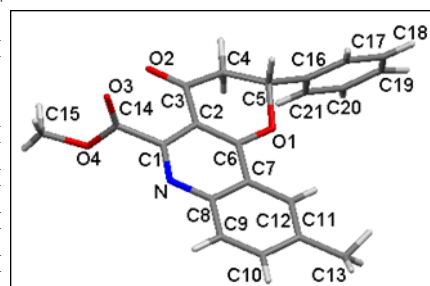


Рисунок 1 – Общий вид молекулы соединения (**5a**)

Взаимодействие с алкенами

4-Ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионы вступают в реакции [4+2]-циклоприсоединения с полярными олефинами сопряженной системой связей C5=C4-C=O, образуя замещенные пирано[4,3-*b*]пирролы. При введении в ацильный заместитель пирролдионов поляризованной С=С связи можно ожидать дополнительной циклизации с её участием. С целью проверки данного предположения изучено взаимодействие пирролдионов (**4**) с активированным алкеном – стиролом.

При взаимодействии пирролдионов (**4a,b**) со стиролом, проводимом путем кипячения раствора реагентов в соотношении 1:1,5 в абс. п-ксилоле образуются метил 1-арил-2,3-диоксо-4-стирил-6-фенил-2,3,6,7-тетрагидропирано[4,3-*b*]пиррол-7а(1*H*)-карбоксилаты (**6a,b**), структура которых подтверждена РСА соединения (**6a**) (рисунок 2).

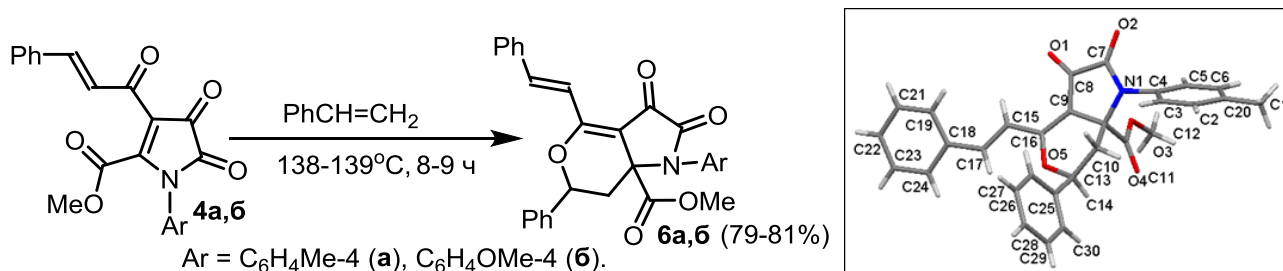
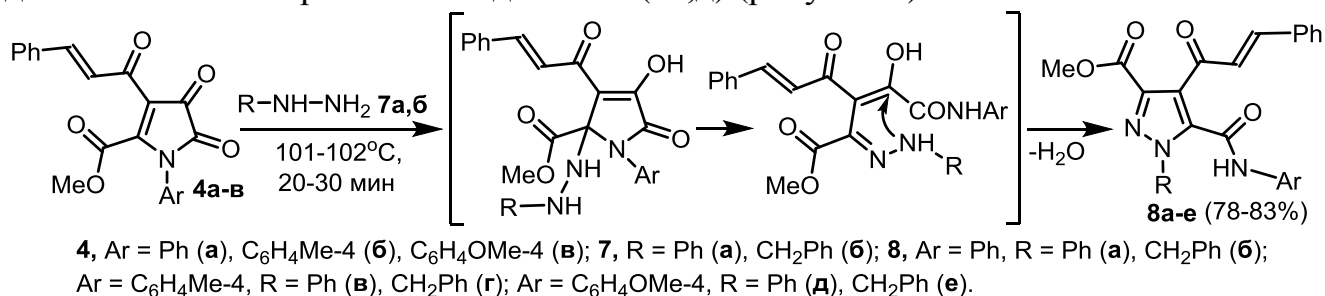


Рисунок 2 – Общий вид молекулы соединения (**6а**)

Образование соединений (**6а,б**) происходит вследствие участия пирролдионов (**4а,б**) сопряженной системой связей O=C-C4=C5 в термически инициируемой региоселективной реакции [4+2]-циклоприсоединения к поляризованной C=C связи стирола. Циклизации с участием двойной полярной связи ацильного заместителя 1*H*-пиррол-2,3-дионов не происходит.

Взаимодействие с 1,2-НН,НН-бинуклеофильными реагентами

При взаимодействии пирролдионов (**4а-в**) с фенилгидразином (**7а**) и бензилгидразином (**7б**) в соотношении 1:1 при кипячении раствора реагентов в абс. 1,4-диоксане образуются метил 5-(арилкарбамоил)-1-фенил- и 1-бензил-4-циннамоил-1*H*-пиразол-3-карбоксилаты (**8а-е**), структура которых подтверждена данными 2D эксперимента соединений (**8г,д**) (рисунок 3).



В спектре ¹H-¹³C HMBC (рисунок 3) соединений (**8г,д**) наблюдаются кросс-пики между слабополярным карбонилем C1' и обоими винильными протонами Н2' и Н3'. В спектре ¹H-¹H NOESY соединения (**8д**) наблюдаются характерные кросс-пики между N2''H-протоном и Н_о-протонами фенильного заместителя при N1, а для соединения (**8г**) между N2''H-протоном и протонами NCH₂ группы.

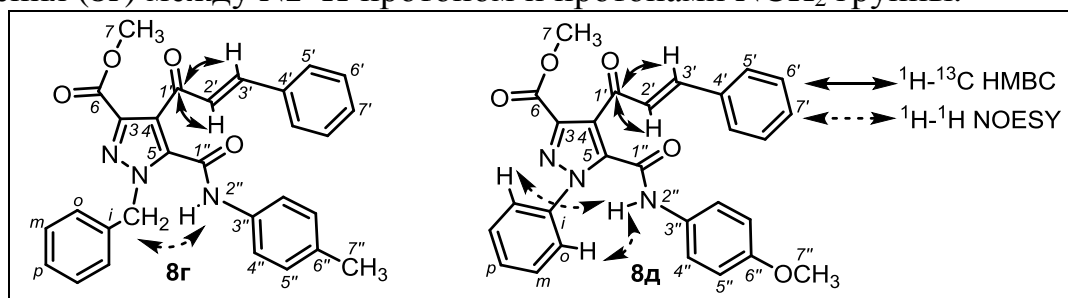


Рисунок 3 – Ключевые кросс-пики в 2D эксперименте соединений (**8г,д**)

Образование соединений (**8а-е**) происходит, по-видимому, вследствие присоединения группы NH₂ гидразина к атому C5 пирролдионов (**4а-в**), расщепления цикла по связи N1-C5 с последующей атакой группой NH гидразина кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента.

Взаимодействие с 1,3-дифенилгуанидином

При кипячении пирролдионов (**4a,b**) с 1,3-дифенилгуанидином в абс. бензоле в соотношении 1:1 образуются замещенные триазаспиро[4.4]ноны (**9a,b**).

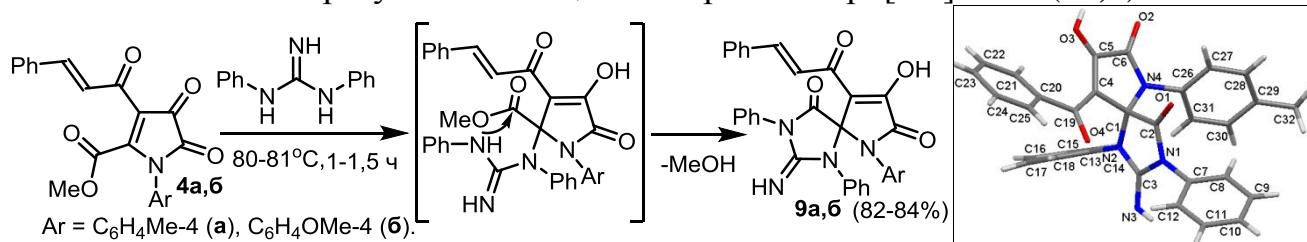


Рисунок 4 – Общий вид молекулы модельного соединения

Спектральные характеристики соединений (**9a,b**) близки к таковым модельного 9-бензоил-8-гидрокси-2-имино-6-(4-метилфенил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-диона, структура которого подтверждена РСА.

Образование соединений (**9a,b**) происходит в результате последовательного присоединения групп NH дифенилгуанидина к атомам углерода C5 и карбонильной группе COOMe пирролдионов (**4a,b**).

Взаимодействие с 3-амино-4,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридином

При кипячении пирролдионов (**4a-в**) с 3-амино-4,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридином (**10**) взятым в соотношении 1:1 в абс. толуоле образуются замещенные пиридо[2',3':3,4]пирразоло[1,5-*a*]пиримидины (**11a-в**), структура которых подтверждена данными 2D эксперимента соединения (**11в**) (рисунок 5).

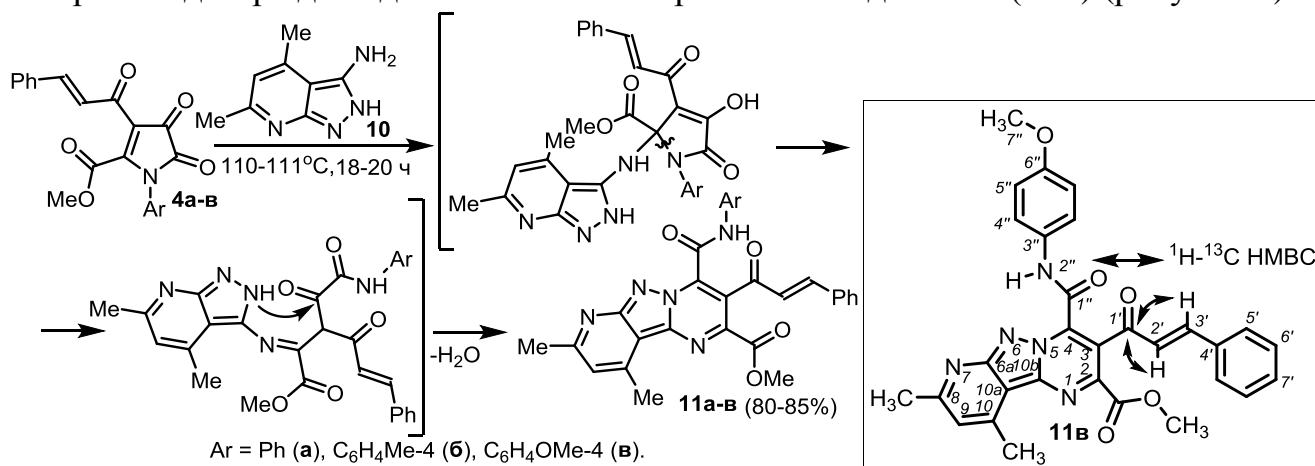


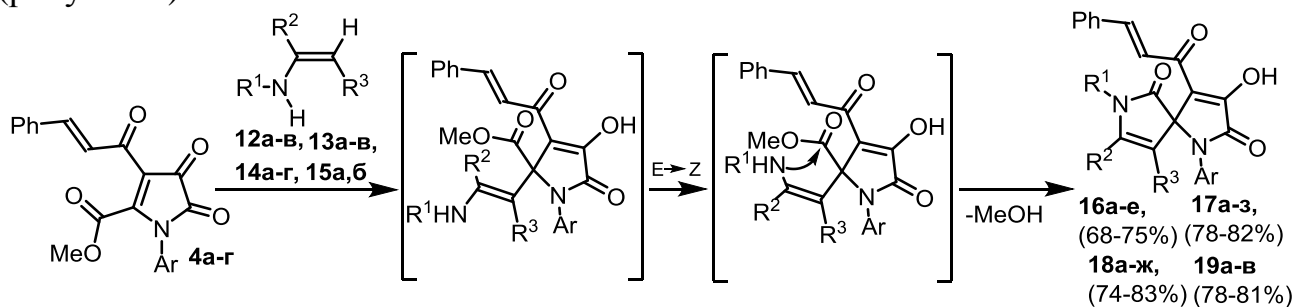
Рисунок 5 – Ключевые кросс-пики в 2D эксперименте соединения (**11в**)

В спектре ¹H-¹³C HMBC соединения (**11в**) (рисунок 5) наблюдаются кросс-пики самого слабополюного атома углерода C1' с винильными протонами H2' и H3'.

Образование соединений (**11a-в**) происходит, по-видимому, вследствие первоначального присоединения группы NH₂ соединения (**10**) к атому C5 пирролдионов (**4a-в**), расщепления пирролдионного цикла по связи N1-C5 и последующей внутримолекулярной циклизации с участием эндоциклической группы NH соединения (**10**) и кетонной группы оксамоильного фрагмента.

Взаимодействие с ациклическими енаминами

При взаимодействии пирролдионов (**4а-г**) с енаминами (**12а-в**, **13а-в**, **14а-г**, **15а,б**), взятыми в соотношении 1:1, при кипячении раствора реагентов в абс. бензоле или толуоле образуются замещенные 1,7-дiazаспиро[4.4]ноны (**16а-е**, **17а-з**, **18а-ж**, **19а-в**), структура которых подтверждена РСА соединения (**18е**) (рисунок 6).



4, Ar = Ph (**а**), C₆H₄Me-4 (**б**), C₆H₄OMe-4 (**в**), C₆H₄Br-4 (**г**); **12**, R³ = COOEt, R¹ = CH₂Ph, R² = Ph (**а**), Me (**б**); R¹ = Ph, R² = Me (**в**); **13**, R² = R³ = COOMe, R¹ = C₆H₄Me-4 (**а**), C₆H₄Br-4 (**б**), C₆H₄Cl-4 (**в**); **14**, R² = Me, R³ = COMe, R¹ = CH₂Ph (**а**), C₆H₄Me-4 (**б**), Ph (**в**), C₆H₄Br-4 (**г**); **15**, R² = Ph, R³ = C^oPh, R¹ = CH₂Ph (**а**), C₆H₄Me-4 (**б**); **16**, R³ = COOEt, Ar = Ph, R¹ = CH₂Ph, R² = Me (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R¹ = CH₂Ph, R² = Ph (**б**), Me (**в**); Ar = C₆H₄OMe-4, R¹ = CH₂Ph, R² = Ph (**г**), Me (**д**); Ar = C₆H₄OMe-4, R¹ = Ph, R² = Me (**е**); **17**, R² = R³ = COOMe, Ar = Ph, R¹ = C₆H₄Me-4 (**а**), C₆H₄Br-4 (**б**), C₆H₄Cl-4 (**в**); Ar = C₆H₄Me-4, R¹ = C₆H₄Me-4 (**г**), C₆H₄Cl-4 (**д**); Ar = C₆H₄OMe-4, R¹ = C₆H₄Me-4 (**е**), C₆H₄Br-4 (**ж**); Ar = C₆H₄Br-4, R¹ = C₆H₄Br-4 (**з**); **18**, R² = Me, R³ = COMe, Ar = Ph, R¹ = CH₂Ph (**а**), C₆H₄Me-4 (**б**); Ar = C₆H₄Me-4, R¹ = Ph (**в**), C₆H₄Br-4 (**г**); Ar = C₆H₄OMe-4, R¹ = CH₂Ph (**д**), Ph (**е**), C₆H₄Me-4 (**ж**); **19**, R² = Ph, R³ = C^oPh, Ar = Ph, R¹ = CH₂Ph (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R¹ = C₆H₄Me-4 (**б**), Ar = C₆H₄OMe-4, R¹ = C₆H₄Me-4 (**в**).

Образование соединений (**16а-е**, **17а-з**, **18а-ж**, **19а-в**) происходит в результате присоединения группы β-СН енаминофрагмента енаминов (**12а-в**, **13а-в**, **14а-г**, **15а,б**) к атому С5 пирролдионов (**4а-г**), изомеризации енаминофрагмента и внутримолекулярного замыкания пирролонового цикла вследствие нуклеофильного присоединения группы NH к группе COOMe.

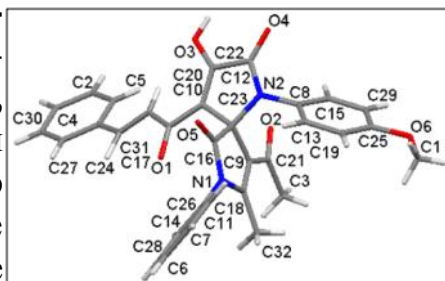


Рисунок 6 – Общий вид молекулы соединения (**18е**)

Взаимодействие с шестичленными енаминами

При взаимодействии пирролдионов (**4а-в**) с 3-бензиламино- (**20д**) и 3-ариламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами (**20а-г**), проводимом путем кипячения раствора реагентов в среде абс. толуола образуются замещенные спиро[индол-3,2'-пирролы] (**21а-и**), структура которых подтверждена РСА соединения (**23д**) (рисунок 7).

Образование соединений (**21а-и**) происходит, по-видимому, в результате первоначального присоединения активированной группы β-СН енаминов (**20а-д**) к атому С5 пирролдионов (**4а-в**) и последующего внутримолекулярного замыкания пирролонового цикла вследствие нуклеофильного присоединения NH группы к COOMe заместителю и отщепления метанола.

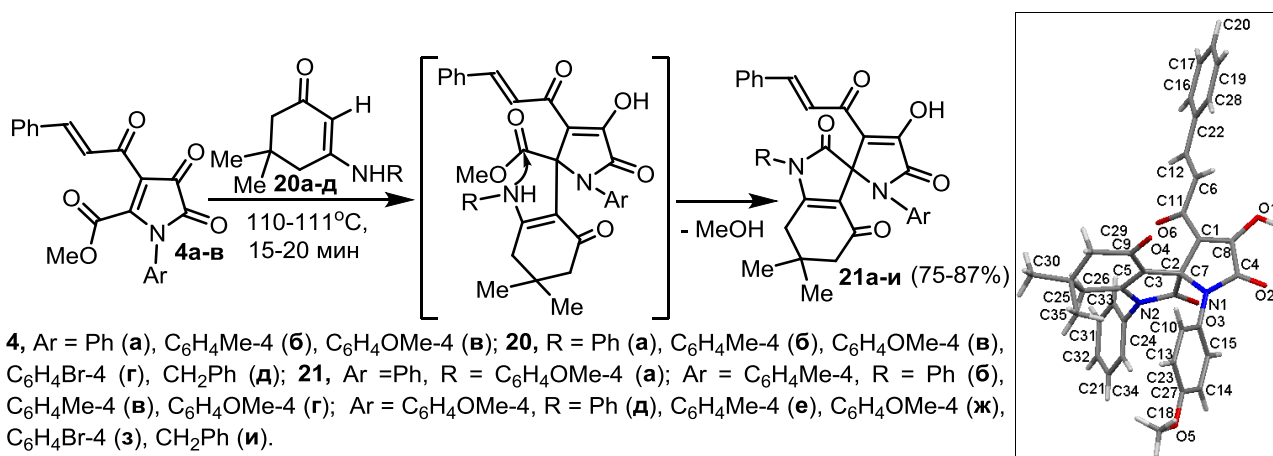
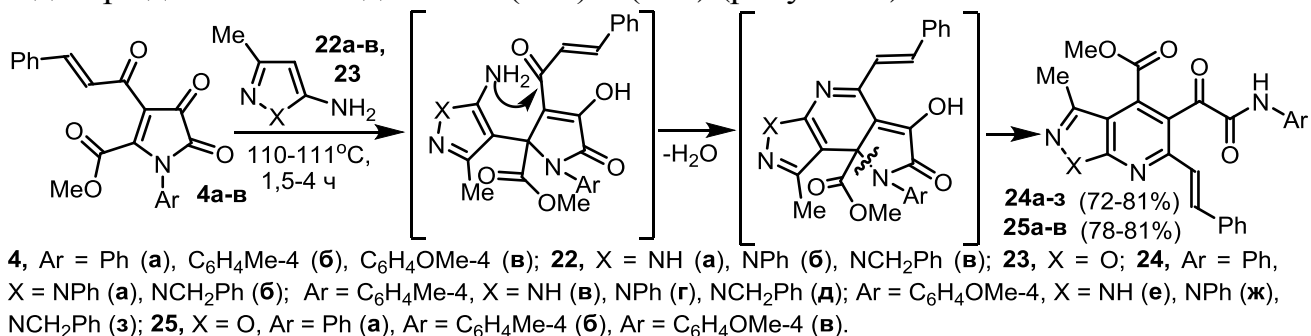


Рисунок 7 – Общий вид молекулы соединения (**21д**)

Взаимодействие с 5-аминопиразолами и 5-аминоизоксазолом

При взаимодействии пирролдионов (**4а-в**) с 5-аминопиразолами (**22а-в**) и 5-аминоизоксазолом (**23**), проводимом путем кипячения раствора реагентов в абс. толуоле образуются замещенные пиразоло[3,4-*b*]пиридины (**24а-з**) и замещенные изоксазоло[5,4-*b*]пиридины (**25а-в**). Структура соединений (**24а-з**) и (**25а-в**) подтверждена РСА соединений (**24б**) и (**25а**) (рисунок 8).



Образование соединений (**24а-з**) и (**25а-в**) происходит вследствие первоначального присоединения группы β -СН енаминофрагмента соединений (**22а-в**) и (**23**) к атому С5 пирролдионов (**4а-в**) с последующим внутримолекулярным

взаимодействием группы NH₂ с карбонильной группой циннамоильного заместителя и раскрытием пирролонового цикла по связи N1-С5.

Описанная реакция является примером реализации нового направления взаимодействия 4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-CH₂NH-бинуклеофильными реагентами.

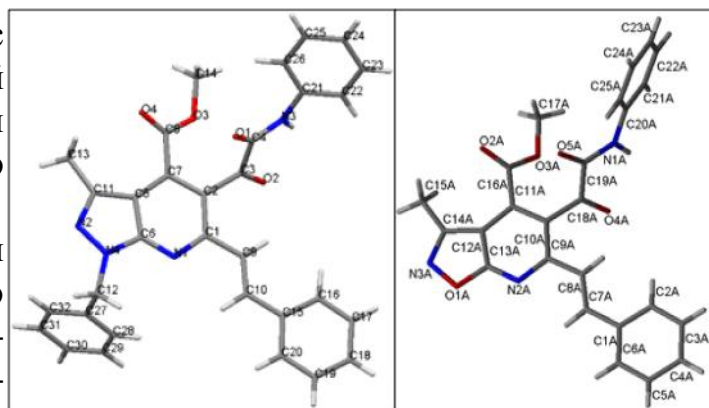
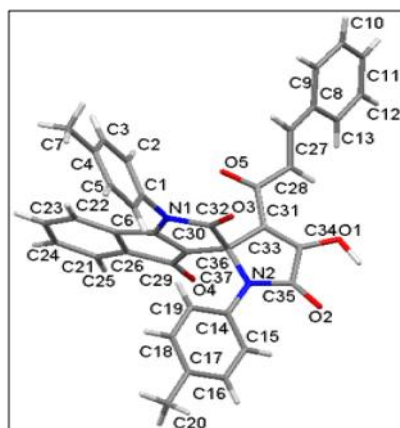
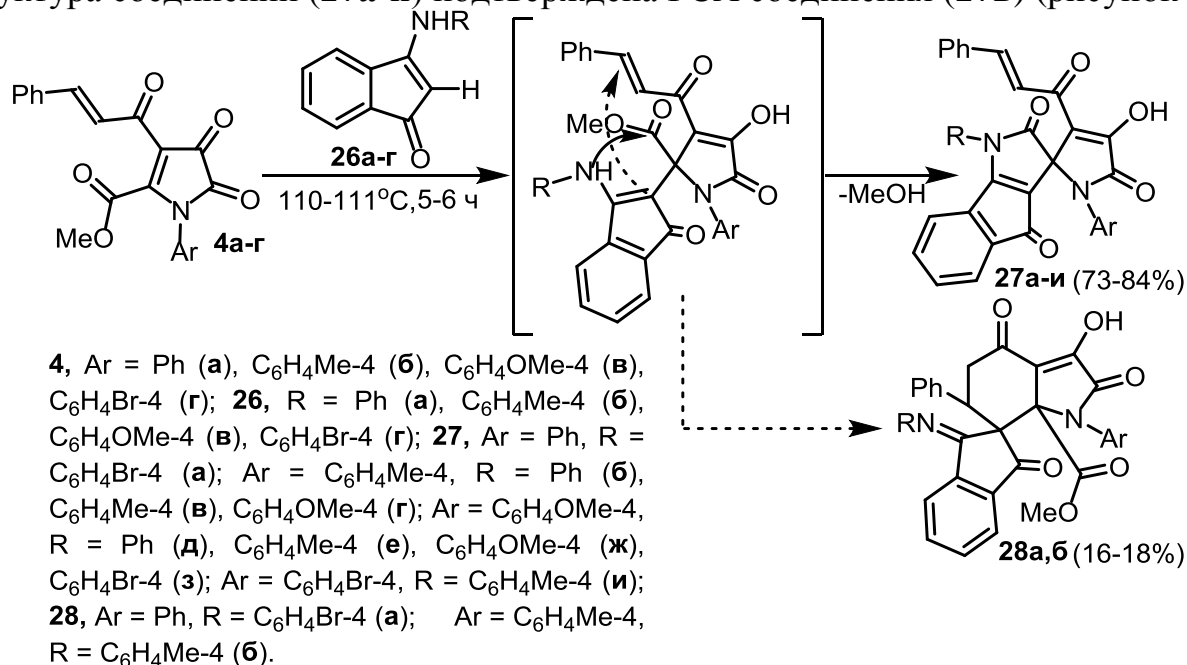


Рисунок 8 – Общий вид молекул соединений (**24б**) и (**25а**)

Взаимодействие с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами

При взаимодействии пирролдионов (**4а-г**) с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами (**26а-г**) в соотношении 1:1, проводимом путем кипячения в абс. толуоле образуются замещенные спиро[индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пирролы] (**27а-и**) и в качестве минорных продуктов – замещенные спиро[инден-2,7'-индолы] (**28а,б**). Структура соединений (**27а-и**) подтверждена РСА соединения (**27в**) (рисунок 9).



Образование соединений (**27а-и**) происходит по вышеописанной схеме, а соединения (**28а,б**) образуются, по-видимому, в результате последовательного присоединения β -СН енаминового фрагмента соединений (**26б,г**) к атому С5 пирролдионного цикла и атому углерода С2 к поляризованной С=С связи циннамоильного фрагмента.

Рисунок 9 – Общий вид молекулы соединения (**27в**)

Взаимодействие с пятичленными енолами.

При взаимодействии пирролдионов (**4а-в**) с 1*H*-инден-1,3(2*H*)-дионом (**29**) в соотношении 1:1, проводимом при кипячении в среде абс. толуола образуются замещенные спиро[инден-2,7'-индолы] (**30а-в**), структура которых подтверждена РСА соединения (**30в**) (рисунок 10).

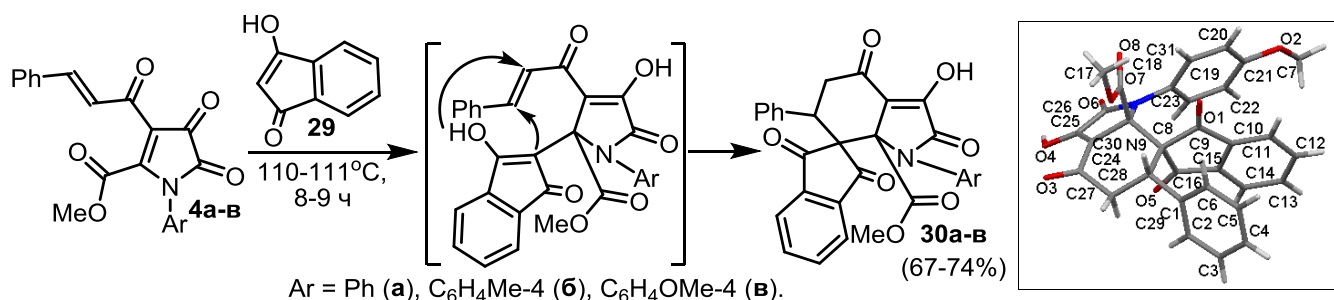
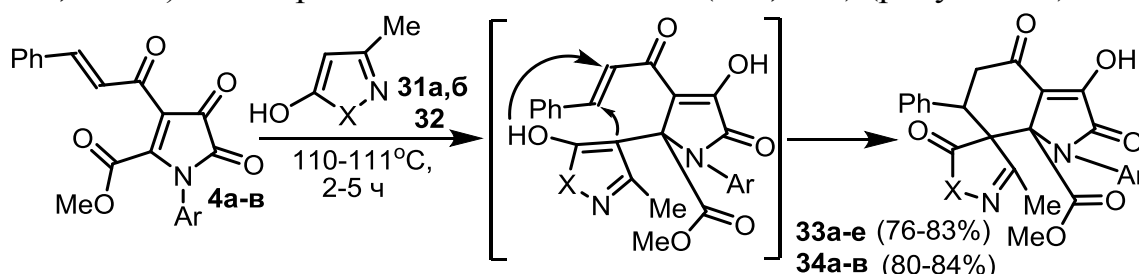


Рисунок 10 – Общий вид молекулы соединения (30в)

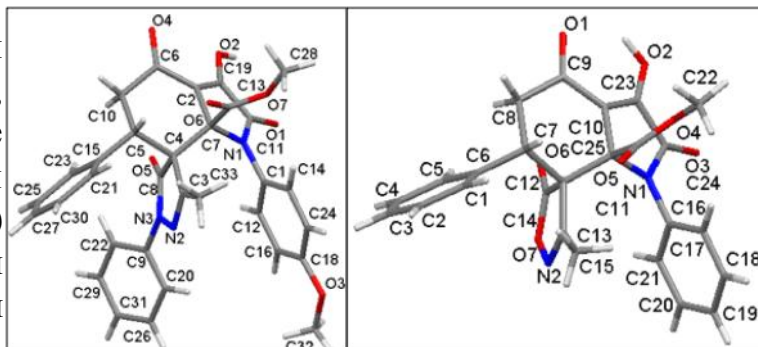
При взаимодействии пирролдионов (4а-в) с 1-бензил- и 1-фенил-3-метил-5-пиразолонами (31а,б) и 3-метилизоксазол-5(4*H*)-оном (32), проводимом при кипячении в среде абс. толуола образуются замещенные спиро[индол-7,4'-пиразолы] (33а-е) и спиро[индол-7,4'-изоксазолы] (34а-в). Структура соединений (33а-е, 34а-в) подтверждена РСА соединений (33д, 34а) (рисунок 11).



4, Ar = Ph (а), C₆H₄Me-4 (б), C₆H₄OMe-4 (в); 31, X = NPh (а), NCH₂Ph (б); 32, X = O; 33, Ar = Ph, X = NPh (а), NCH₂Ph (б); Ar = C₆H₄Me-4, X = NPh (в), NCH₂Ph (г); Ar = C₆H₄OMe-4, X = NPh (д), NCH₂Ph (е); 34, X = O, Ar = Ph (а), C₆H₄Me-4 (б), C₆H₄OMe-4 (в).

Рисунок 11 – Общий вид молекул соединений (33д, 34а)

Образование соединений (30а-в, 33а-е, 34а-в) происходит, по-видимому, в результате последовательного присоединения группы β-СН енолов (29, 31а,б, 32) к атому С5 пирролдионов (4а-в) и атома углерода С2 к С=С связи циннамоильного фрагмента.



Взаимодействие с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном

При взаимодействии пирролдионов (4а-в) с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном (35), проводимом при кипячении в абс. толуоле образуются замещенные спиро[фура[3,2-с]хромен-3,2'-пирролы] (36а-в), структура которых подтверждена РСА соединения (36а) (рисунок 12).

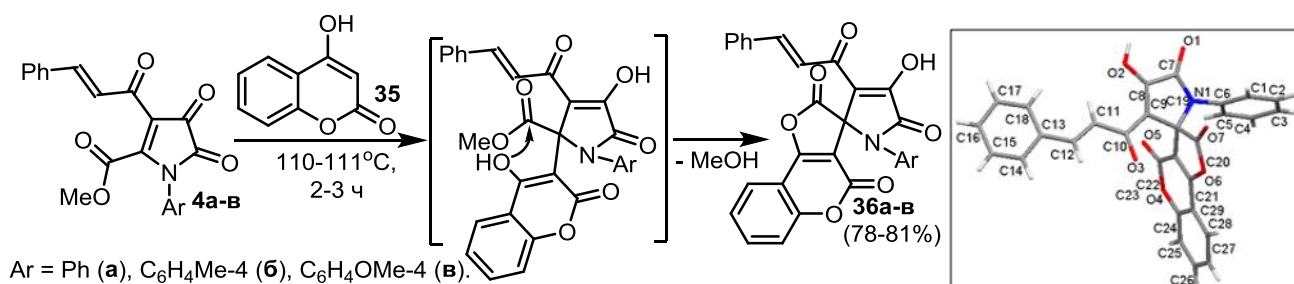
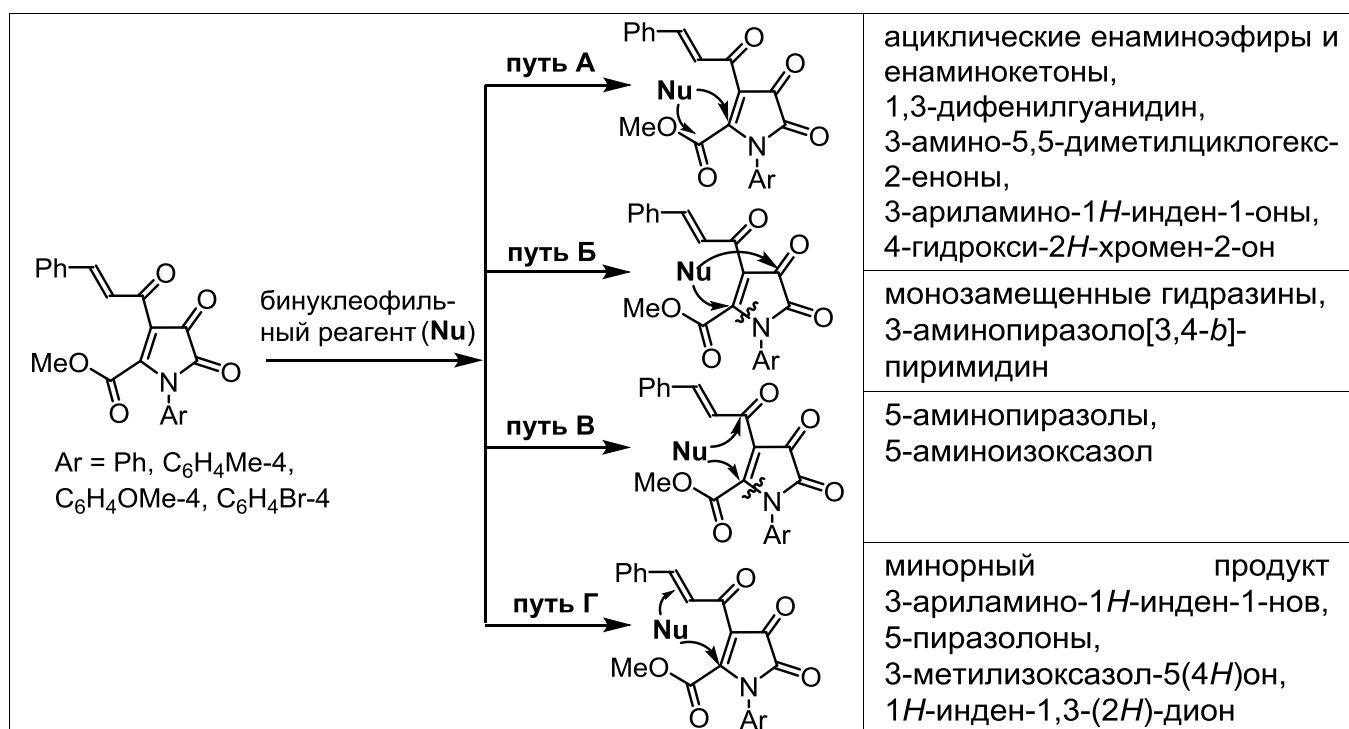


Рисунок 12 – Общий вид молекулы соединения (**36a**)

Образование соединений (**36a-v**) происходит, по-видимому, в результате последовательного присоединения групп β -СН и ОН енольного фрагмента енола (**35**) к атому С5 и заместителю COOMe пирролдионов (**4a-v**).

Анализируя и обобщая результаты проведенных исследований, можно установить четыре направления взаимодействия 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами:



Реализация одного из этих направлений взаимодействия определяется структурными особенностями используемых бинуклеофильных реагентов и в основном активностью нуклеофильных центров и расстоянием между ними.

В **третьей главе** приведены методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

В **приложении** приведены данные о биологической активности синтезированных соединений.

Исследование аналгетической активности соединений проводили методом термического раздражения «горячая пластинка» в соответствии с существующей методикой.

Анальгетическая активность синтезированных соединений

Соединение	Время наступления оборонительного рефлекса через 2 часа, (сек.)	Соединение	Время наступления оборонительного рефлекса через 2 часа, (сек.)
Контроль 2%	n=10 10,20 ± 0,37	21з	19,10 ± 1,64
Метамизол натрия	16,33 ± 3,02 p<0,1	21и	21,00 ± 3,26
8а	23.60 ± 0.78	24г	18,30 ± 1,30
8б	19.60 ± 1.47	27г	21,28 ± 1,25
8в	22.00 ± 1.14	27ж	18,81 ± 0,34
8г	21.40 ± 0.75	27з	19,18 ± 3,50
8д	21.00 ± 1.70	33б	20.10 ± 1.18
11а	21.30 ± 0.66	33в	19,20 ± 0,72
11в	19.60 ± 0.87	33г	19.80 ± 1.06
16г	19,68 ± 2,72	33д	20,00 ± 0,83
16д	20,06 ± 1,18	33е	20.30 ± 0.82
16е	18,72 ± 1,70	34а	21.20 ± 0.78
17г	22,10 ± 1,05	34б	19.10 ± 0.56
17е	19,08 ± 3,84	34в	21.20 ± 0.86
18д	19,32 ± 2,60	36а	17,60 ± 0,93
18е	18,12 ± 1,60	36б	20,80 ± 0,78
21е	19,82 ± 2,20	36в	23,40 ± 2,16
21ж	19,10 ± 0,94		

Во всех случаях $p < 0,05$ по отношению к исходным данным.

Все исследованные соединения достоверно проявляют анальгетический эффект, превышающий эффект препарата сравнения – метамизола натрия. Соединения **8а,в-д, 11а, 16д, 17г, 21и, 27г, 33б,д,е, 34а,в, 36б,в** можно рекомендовать для углубленных фармакологических испытаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что при термоллизе 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионон происходит их декарбонилирование и образование *N*-арилзамещенных имидоилкетенов, стабилизирующихся вследствие внутримолекулярного СН-ацилирования кетеновым фрагментом *орто*-положения арильного цикла, 1,5-прототропного сдвига и присоединения группы ОН к связи С=С циннамоильного фрагмента.
2. Показано, что стирол участвует в реакции [4+2]-циклоприсоединения поляризованной С=С связью по сопряженной системе связей О=С-С4=С5 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионон.

3. Найдено, что монозамещенные гидразины и 3-амино-4,6-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин взаимодействуют с 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионом по схеме последовательного присоединения NH₂ группы реагента к атому C5 пирролдионов, расщепления связи N1-C5 и атаки NH группой реагента кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента.
4. Показано, что *N*-арилзамещенные ациклические и карбоциклические енамины взаимодействуют с 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионом по схеме последовательной нуклеофильной атаки двумя нуклеофильными группами бинуклеофила атомов C5 и группы COOMe в положении 5 пирролдионов.
5. Установлено, что 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с *N*-незамещенными пятичленными гетероциклическими енаминами (5-аминопиразолами, 5-аминоизоксазолом) по схеме последовательной нуклеофильной атаки группами β-CH и NH₂ енаминофрагмента реагента атомов C5 и циннамоильной карбонильной группы пирролдионов с последующим расщеплением пирролдионного цикла по связи N1-C5.
6. Показано, что 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с карбоциклическими и гетероциклическими енолами как с 1,1-CH,CH-бинуклеофильными реагентами, по схеме последовательного присоединения группы β-CH енольного фрагмента реагентов к атому C5 пирролдионного цикла и атому углерода C2 к поляризованной C=C связи циннамоильного фрагмента.
7. Установлено, что 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном по схеме последовательного присоединения групп β-CH и OH енольного фрагмента реагента к атому C5 и группе COOMe пирролдионов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНО В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. Филимонов В.О. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LXXXV. Синтез 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов и их взаимодействие с 3-амино-5,5-диметил-2-циклогекс-2-ен-1-онами. Кристаллическая и молекулярная структура 4'-гидрокси-6,6-диметил-1'-(4-метоксифенил)-1-фенил-3'-циннамоил-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1*H*,1*H'*,5*H*)-триона / П.С. Силайчев, **В.О. Филимонов**, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48. – Вып. 4. – С 563-567 (0,6 п.л./0,12 п.л.). [Russ. J. Org. Chem. 2012. V 48, Issue 4, P 561-565. DOI 10.1134/S1070428012040173]
2. Филимонов В.О. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXXIX. Взаимодействие 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с (*E*)-4-ариламинопент-3-ен-2-онами. Кристаллическая и молекулярная структура 9-ацетил-3-гидрокси-8-метил-1-(4-метоксифенил)-7-фенил-4-циннамоил-1,7-диазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,6-диона / П.С. Силайчев, **В.О. Филимонов**, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48. – Вып. 10. – С 1334-1337 (0,6

п.л./0,12 п.л.). [Russ. J. Org. Chem. 2012. V 48, Issue 10, P 1329-1332. DOI 10.1134/S1070428012100120]

3. Filimonov V.O. Spiroheterocyclization of Methyl 1-Aryl-3-cinnamoyl-4,5-dioxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylates by the Action of 3-(Arylamino)-1*H*-inden-1-ones / P.S. Silaichev, **V.O. Filimonov**, P.A. Slepukhin, A.N. Maslivets // Molecules. – 2012, – 17(12), – 13787-13794 (0,96 п.л./0,12 п.л.). DOI 10.3390/molecules171213787.

4. Филимонов В.О. Новое направление взаимодействия 4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-СН,НН-бинуклеофилом / П.С. Силайчев, Н.В. Бубнов, **В.О. Филимонов**, Е.С. Денисламова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49. – Вып. 8. – С 1260-1261 (0,2 п.л./0,12 п.л.). [Russ. J. Org. Chem. 2013. V 49, Issue 8, P 1248-1249. DOI 10.1134/S1070428013080290]

5. Филимонов В.О. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы С. Взаимодействие 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с ациклическими енаминам / П.С. Силайчев, **В.О. Филимонов**, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – Вып. 3. – С 416-420 (0,6 п.л./0,12 п.л.). [Russ. J. Org. Chem. 2014. V 50, Issue 3, P 406-411. DOI 10.1134/S107042801403018X]

Патенты:

6. Пат. 2495039 РФ. Метил 3-метил-5-[2-(4-ариламино)-2-оксоацетил]-1,6-дифенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилаты и метил 3-метил-5-[2-(4-ариламино)-2-оксоацетил]-6-стирил-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилаты и способ их получения / Масливец А.Н., Бубнов Н.В., Силайчев П.С., **Филимонов В.О.**, Махмудов Р.Р. заявл. 31.07.2012; опубл. 10.10.2013, бюл. № 28 .

7. Пат. 2520005 РФ. 1'-Арил-1-бензил-4'-гидрокси-6,6-диметил-3'-циннамоил-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'-(1*H*,1'*H*,5*H*)-трионы и 1,1'-диарил-4'-гидрокси-6,6-диметил-3'-циннамоил-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'-(1*H*,1'*H*,5*H*)-трионы, проявляющие анальгетическую активность, и способ их получения / Силайчев П.С., Масливец А.Н., **Филимонов В.О.**, Махмудов Р.Р.; заявл. 27.04.2012; опубл. 20.06.2014, бюл. № 17.

Другие публикации:

8. Филимонов В.О. Спиро-бис-гетероциклизация метил 1-арил-4,5-дигидро-4,5-диоксо-3-циннамоил-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов под действием ациклических енаминоэфиров / **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XXI Рос. молодеж. науч. конф. Екатеринбург, 2011. С. 82-83 (0,09 п.л./0,06 п.л.).

9. Филимонов В.О. Синтез метил 1-арил-4,5-дигидро-4,5-диоксо-3-циннамоил-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов и их спиро-бис-гетероциклизация под действием 3-ариламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онов / **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // Новые направления в химии гетероциклических соединений: тез. докл. II междунар. науч. конф. Ставрополь: Графа, 2011. С. 246 (0,12 п.л./0,12 п.л.).

10. Филимонов В.О. Два направления спиро-бис-гетероциклизации 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов / **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии, г. Пермь. Пермь, 2011. С. 98 (0,09 п.л./0,09 п.л.).

11. Филимонов В.О. Спиро-бис-гетероциклизация метил 1-арил-4,5-дигидро-4,5-диоксо-3-циннамоил-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов под действием ациклических енаминокетонов / **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // В кн.: Современное состояние и приоритеты развития фундаментальных наук в регионах: труды VIII Всеросс. науч. конф. молодых ученых и студентов. Краснодар: Просвещение-Юг, 2011. Т. 1. С. 59-60 (0,09 п.л./0,09 п.л.).

12. Филимонов В.О. Спиро-бис-гетероциклизация метил 1-арил-4,5-дигидро-4,5-диоксо-3-циннамоил-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов под действием диметил 2-(ариламино)фумаратов / **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XXII Рос. молодеж. науч. конф., г. Екатеринбург. Екатеринбург, 2012. С. 375-376 (0,09 п.л./0,06 п.л.).

13. Филимонов В.О. Спиро-бис-гетероциклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием *N*-замещенных 3-амино-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-онов / **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // Современные аспекты химии: материалы школы-конф., г. Пермь. Пермь, 2012. С. 71-72 (0,24 п.л./0,12 п.л.).

14. Филимонов В.О. Спиро-бис-гетероциклизация метил 1-арил-4,5-дигидро-4,5-диоксо-3-циннамоил-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов под действием 1-фенил-3-метил-5-пиразолона / **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // Новые направления в химии гетероциклических соединений: тез. докл. III межд. науч. конф., г. Пятигорск. Пятигорск, 2013. С. 298 (0,12 п.л./0,12 п.л.).

15. Филимонов В.О. Спиро-бис-гетероциклизация метил 1-арил-4,5-дигидро-4,5-диоксо-3-циннамоил-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов под действием 1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона / **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XXIV Рос. молодеж. науч. конф., г. Екатеринбург. Екатеринбург, 2014. С. 395-396 (0,09 п.л./0,06 п.л.).

16. Филимонов В.О. Спиро-бис-гетероциклизация 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-метилизоксазол-5(4*H*)-она / М.А. Назаров, **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // Успехи синтеза и комплексообразования: тез. докл. III всерос. науч. конф.: в 2 частях. Москва: РУДН, 2014. Ч.1. С. 239 (0,12 п.л./0,12 п.л.).

17. Филимонов В.О. Рециклизация 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 5-аминопирразолов / **В.О. Филимонов**, П.С. Силайчев, М.И. Кодесс, М.А. Ежикова, А.Н. Масливец // Успехи синтеза и комплексообразования: тез. докл. III всерос. науч. конф.: в 2 частях. Москва: РУДН, 2014. Ч. 1. С. 311 (0,12 п.л./0,12 п.л.).